F1000Research
Publish fast. Openly. Without restrictions.

Versione 2. F1000Res. 2018; 7: 1746.
Pubblicato online il 6 agosto 2019. doi: 10.12688/f1000research.16642.2

# Reazioni avverse del dimetilsolfossido nell'uomo: una revisione sistematica

Bennedikte Kollerup Madsen , Conceptualization , Data Curation , Formal Analysis , Investigation , Methodology , Project Administration , Validation , Visualization , Writing - Original Draft Preparation , Writing - Review & Editing , [a, 1] Maria Hilscher , Data Curation , Formal Analysis , Investigation , Validation , Scrittura - Preparazione della bozza originale , Scrittura - Revisione e modifica ,[1] Dennis Zetner , Concettualizzazione , Analisi formale , Investigazione , Metodologia , Supervisione , Validazione , Scrittura - Preparazione bozza originale , Scrittura - Revisione e modifica , [1] e Jacob Rosenberg , Concettualizzazione , Analisi formale , Investigazione , Metodologia , Amministrazione del progetto , Supervisione , Validazione , Scrittura – Preparazione della bozza originale ,Scrittura – Revisione e modifica [1]

## Modifiche alla versione

### Rivisto. Emendamenti dalla versione 1

In questa versione aggiornata è stata aggiunta una tabella aggiuntiva (Tabella 9) con una panoramica delle diverse vie di somministrazione del DMSO utilizzate negli studi inclusi.

## Riepilogo revisione tra pari

| Data della recensione | Nome/i del revisore | Versione rivista | Stato di revisione |
|---|---|---|---|
| 20 agosto 2019 | Riccio Morris | Versione 2 | Approvato |
| 13 agosto 2019 | Igho J. Onakpoya | Versione 2 | Approvato |
| 21 marzo 2019 | Igho J. Onakpoya | Versione 1 | Approvato con Prenotazione |
| 5 febbraio 2019 | Riccio Morris | Versione 1 | Approvato con Prenotazione |

## Astratto

**Sfondo:** il dimetilsolfossido (DMSO) è stato utilizzato per cure mediche e come agente farmacologico nell'uomo dagli anni '60. Oggi, il DMSO viene utilizzato principalmente per la crioconservazione delle cellule staminali, il trattamento della cistite interstiziale e come veicolo penetrante per vari farmaci. Molte reazioni avverse sono state descritte in relazione all'uso del DMSO, ma a nostra conoscenza non è stata fatta una panoramica della letteratura esistente. Il nostro scopo era condurre una revisione sistematica che descrivesse le reazioni avverse osservate nell'uomo in relazione all'uso del DMSO.

**Metodi:** questa revisione sistematica è stata riportata secondo le linee guida PRISMA-harms (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis). L'esito primario era qualsiasi reazione avversa che si verificava nell'uomo in relazione all'uso di DMSO. Abbiamo incluso tutti gli studi originali che riportavano eventi avversi dovuti alla somministrazione di DMSO e che avevano una popolazione di cinque o più.

**Risultati:** Abbiamo incluso un totale di 109 studi. Le reazioni gastrointestinali e cutanee sono state le reazioni avverse riportate più comuni al DMSO. La maggior parte delle reazioni è stata transitoria senza bisogno di intervento. È stata osservata una relazione tra la dose di DMSO somministrata e il verificarsi di reazioni avverse.

**Conclusioni:** il DMSO può causare una varietà di reazioni avverse che sono per lo più transitorie e lievi. La dose di DMSO gioca un ruolo importante nel verificarsi di reazioni avverse. DMSO sembra essere sicuro da usare a piccole dosi.

**Iscrizione:** PROSPERO CRD42018096117 .

**Parole chiave:** Dimetilsolfossido, DMSO, Reazioni avverse, Tossicologia

## introduzione

La prima relazione medica sull'uso del dimetilsolfossido (DMSO) come agente farmacologico è stata pubblicata nel 1964 [1] . Un anno dopo, l'uso del DMSO nell'uomo è stato interrotto perché studi sperimentali avevano mostrato variazioni dell'indice di rifrazione al cristallino dell'occhio [1,2] . Anni dopo, il DMSO è stato nuovamente approvato per l'uso nell'uomo poiché questo effetto collaterale è stato dimostrato solo in studi sugli animali [2] . Da allora il DMSO è stato utilizzato per una varietà di scopi, come il trattamento di malattie muscoloscheletriche e dermatologiche, la crioconservazione delle cellule staminali, il trattamento della cistite interstiziale, il trattamento dell'aumento della pressione intracranica e molti altri [3–9] .

Il DMSO è un liquido incolore, che viene rapidamente assorbito se somministrato per via cutanea o orale [10,11] . Il DMSO è usato come crioprotettore perché riduce lo stress osmotico e la disidratazione cellulare, consentendo così la conservazione delle cellule staminali per diversi anni [12] . Il DMSO viene escreto principalmente attraverso i reni, ma una piccola parte viene escreta attraverso i polmoni e il fegato [10] . Parte del DMSO si trasforma nel metabolita volatile dimetilsolfuro, che emette un caratteristico odore di aglio o di ostrica quando viene escreto attraverso i polmoni [10] . Il DMSO può indurre il rilascio di istamina, che può essere la causa di reazioni avverse come vampate di calore, dispnea, crampi addominali e reazioni cardiovascolari [11].

A nostra conoscenza, non sono state eseguite revisioni sistematiche sulle reazioni avverse del DMSO. Il nostro obiettivo era quindi quello di fornire un'ampia panoramica delle sospette reazioni avverse al DMSO negli esseri umani.

## Metodi

### Protocollo e criteri di ammissibilità

Il nostro studio-protocollo è registrato presso PROSPERO (Numero di registrazione: CRD42018096117 ). La revisione sistematica è stata eseguita secondo le linee guida PRISMA-harms (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [13] .

Non sono state fissate limitazioni alla data di pubblicazione. La lingua era limitata a inglese, danese, svedese, norvegese e russo. Abbiamo incluso tutti gli studi originali che somministravano DMSO agli esseri umani e includevamo cinque o più partecipanti. Non c'erano limiti di sesso o età. Per includere uno studio, gli autori hanno dovuto sospettare che una reazione avversa osservata potesse essere causata da DMSO.

### Il risultato principale

L'esito primario era qualsiasi reazione avversa osservata in relazione all'uso di DMSO negli esseri umani.

### Ricerca di letteratura

La ricerca è stata eseguita in PubMed (1966-oggi), EMBASE (1980-oggi) e Cochrane Library . L'ultima ricerca nei database è stata effettuata il 23 febbraio 2018. La nostra strategia di ricerca è stata formulata con l'aiuto di un bibliotecario di ricerca medica.

La stringa di ricerca utilizzata in PubMed era: ((dimetilsolfossido) OR DMSO) AND ((((((somministrazione e dosaggio) OR reazioni avverse) OR effetti alternativi) OR risposta secondaria) OR tossicologia) OR effetti collaterali)). La ricerca è stata riservata agli esseri umani. La stringa di ricerca è stata adattata a EMBASE e Cochrane Library utilizzando le stesse parole di ricerca sopra menzionate.

La stringa di ricerca utilizzata in EMBASE era: ((dmso o dimetilsolfossido) e ((effetto collaterale o tossicologia o risposta secondaria o effetti alternativi o reazioni alternative o (somministrazione e dosaggio)) e (dmso o dimetilsolfossido))).mp. La ricerca è stata ristretta agli esseri umani, sono stati esclusi articoli e riviste Medline.

La stringa di ricerca utilizzata in Cochrane era: (eventi avversi da farmaci e dimetilsolfossido). La ricerca si è limitata ai processi.

### Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Due autori (BKM e DZ) hanno esaminato indipendentemente titolo e abstract secondo i criteri di ammissibilità utilizzando www.covidence.org . Le discrepanze sono state risolte dalla discussione. Un autore ha esaminato gli articoli full-text (BKM). Gli articoli russi sono stati proiettati da un autore che parlava correntemente il russo (MH). Se MH aveva dei dubbi sull'inclusione di uno studio, i risultati venivano presentati a BKM e poi discussi fino a quando non veniva presa una decisione reciproca.

Al termine del processo di screening, tutti gli studi inclusi sono stati importati in un foglio Excel (Microsoft Excel 2016). L'estrazione dei dati è stata eseguita da due autori (MH estratto dagli articoli russi e BKM estratto dal resto). I dati estratti sono stati: autore, anno di pubblicazione, paese, caratteristiche dello studio (disegno dello studio, dimensione del campione, dimensione del gruppo di confronto se presente, tempo al follow-up), uso di DMSO (motivo dell'uso, durata del trattamento, via di somministrazione, dose di DMSO) e le reazioni avverse osservate (numero di persone che hanno manifestato una reazione avversa, metodo di valutazione e durata della reazione avversa).

### Analisi

La scala Newcastle-Ottawa è stata utilizzata per valutare il rischio di bias in studi osservazionali non randomizzati [14] . Il rischio di bias in studi randomizzati e controllati è stato valutato utilizzando lo strumento di valutazione “Risk of Bias” del Cochrane Handbook [15] . Il rischio di bias è stato valutato a livello di esito.

La misura di sintesi primaria era la percentuale di persone che hanno manifestato una reazione avversa, nonché l'intervallo in cui si è verificata una reazione negli studi inclusi. Non sono state pianificate meta-analisi e ulteriori misure estive a causa della prevista ampia eterogeneità degli studi.

## Risultati

### Selezione dello studio

La nostra ricerca primaria ha identificato 2599 studi ( Figura 1). Dopo il processo di valutazione, 109 studi sono stati inclusi nella revisione finale [2, 4, 6 – 9, 16 – 118] .

Figura 1.

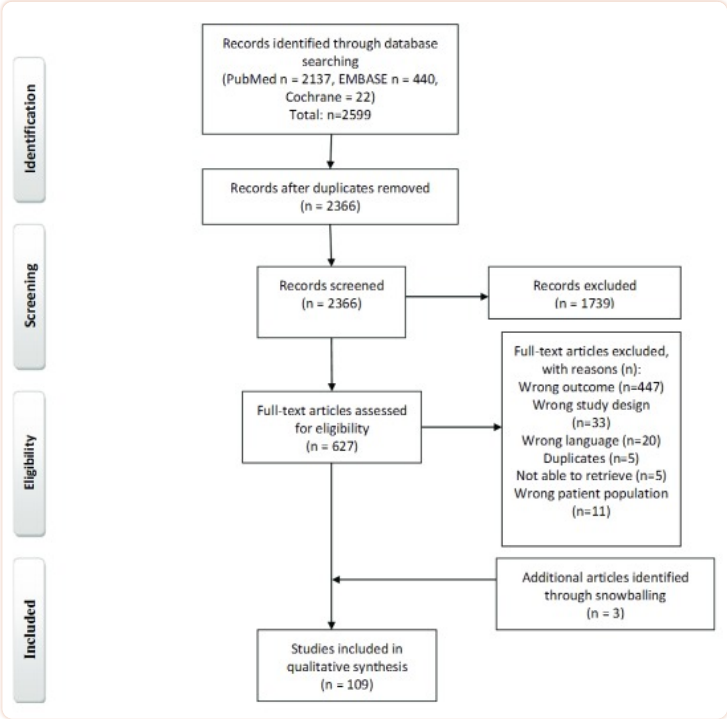



**Diagramma di flusso PRISMA.**

### Reazioni gastrointestinali

Reazioni avverse gastrointestinali sono state riportate in 61 studi. Di questi, 10 studi erano studi randomizzati e controllati [16, 30, 33, 55, 57, 59, 67, 79, 93, 95] , 49 erano studi di coorte [2, 4, 7, 9, 18, 19, 23, 25 – 27, 29, 35, 38 – 43, 45, 46, 48, 50 – 54, 58, 60, 66, 68, 69, 71, 73, 83, 85 – 88, 90, 94, 97, 98, 101, 104, 105, 112, 113, 115 , 185] , e 2 erano le serie di casi [84, 109]. La maggior parte degli studi ha riportato il numero di pazienti che hanno manifestato una reazione avversa ( Tabella 1). Altri studi hanno riportato reazioni avverse osservate in relazione al numero di trattamenti somministrati ( Tavolo 2).

## Tabella 1.

**Reazioni avverse gastrointestinali osservate per numero di pazienti.**

| Reazione avversa | Studi | Totale pazienti, n | Pazienti con reazione avversa, n (%) | (%, min-max) † |
|---|---|---|---|---|
| Applicazione transdermica | [ 2 , 18 , 33 , 51 , 81 , 93 , 103 ] | 1089 | 81 (8) | (2–32) [ 33 ] - [ 2 ] |
| >1 via di somministrazione | [ 60 , 84 ] | 21 | 7 (33) | (29–36) [ 84 ] - [ 60 ] |
| **Vomito** *(incidenza complessiva)* | [ 2 , 18 , 27 , 33 , 46 , 48 , 55 , 57 , 59 , 118 ] | 1611 | 115 (7) | (0–64) [ 55 ] - [ 48 ] |
| Somministrazione endovenosa | [ 18 , 27 , 33 , 46 , 48 , 59 , 118 ] | 972 | 108 (11) | (2–64) [ 59 ] - [ 48 ] |
| Applicazione transdermica | [ 2 , 55 , 57 ] | 639 | 7 (1) | (0–6) [ 55 ] - [ 2 ] |
| **Nausea e vomito** ‡ | [ 7 , 38 , 41 , 54 , 66 , 69 , 73 , 85 , 87 , 115 ] | 4529 | 591 (13) | (0–46) [ 66 ] - [ 73 ] |
| **Crampi addominali/mal di stomaco** *(incidenza complessiva)* | [ 18 , 26 , 27 , 39 , 41 , 54 , 55 , 59 , 73 , 85 , 87 , 93 , 115 ] | 1629 | 88 (5) | (1–52) [ 117 ] - [ 116 ] |
| Somministrazione endovenosa | [ 18 , 26 , 27 , 39 , 41 , 54 , 59 , 73 , 85 , 87 , 115 ] | 1253 | 72 (6) | (1–52) [ 18 ] - [ 26 ] |
| Applicazione transdermica | [ 55 , 93 ] | 376 | 16 (4) | (2–16) [ 55 ] - [ 93 ] |
| **Alitosi/alito simile all'aglio** *(incidenza complessiva)* | [ 4 , 9 , 16 , 19 , 29 , 30 , 35 , 42 , 43 , 45 , 50 , 52 , 55 , 57 , 58 , 66 – 68 , 79 , 83 , 85 , 88 , 94 , 95 , 97 , 98 , 109 , 112 , 113 ] | 5782 | 607 (11) | (0–100) [ 30 ] - [ 19 , 43 , 45 , 83 , 98 ] |
| Somministrazione endovenosa | [ 16 , 85 , 94 , 98 ] | 239 | 14 (6) | (1–100) [ 85 ] - [ 98 ] |
| Applicazione transdermica | [ 4 , 19 , 29 , 30 , 42 , 45 , 50 , 52 , 55 , 57 , 58 , 66 , 67 , 79 , 83 , 88 , 95 , 109 , 112 , 113 ] | 5333 | 556 (10) | (0–100) [ 30 ] - [ 19 , 45 , 83 ] |
| Somministrazione intravescicale | [ 35 , 43 , 97 ] | 165 | 33 (20) | (1–100) [ 35 ] - [ 43 ] |
| Amministrazione orale | [ 9 ] | 15 | 4 (27) | |
| **Diarrea** *(incidenza complessiva)* | [ 2 , 18 , 41 , 54 , 57 , 85 , 93 ] | 1107 | 27 (2) | (1–6) [ 85 ] - [ 93 ] |
| Somministrazione endovenosa | [ 18 , 41 , 54 , 85 ] | 744 | 15 (2) | (1–6) [ 85 ] - [ 41 ] |
| Applicazione transdermica | [ 2 , 57 , 93 ] | 363 | 12 (3) | (2–6) [ 57 ] - [ 93 ] |

† L'incidenza delle reazioni avverse è stata calcolata per tutti i singoli studi. (min%–max%) sono l'incidenza più bassa e più alta osservata di una reazione avversa osservata nel gruppo di studi inclusi.

‡ Nausea e vomito sono riportati come una reazione avversa combinata in alcuni studi.

Tavolo 2.

**Reazioni avverse gastrointestinali osservate per numero di trattamenti.**

| Reazione avversa | Studi | Totale trattamenti, n | Reazioni avverse osservate, n (%) | (min%–max%) ‡ |
|---|---|---|---|---|
| **Nausea** *(incidenza complessiva)* | [ 40 , 51 , 68 , 84 , 105 ] | 474 | 161 (34) | (16–57) [ 105 ] - [ 40 ] |
| Somministrazione endovenosa | [ 40 , 51 , 68 ] | 323 | 137 (42) | (41–57) [ 68 ] - [ 40 ] |
| Somministrazione intravescicale | [ 105 ] | 151 | 24 (16) | |
| **Vomito** ‡ | [ 51 , 68 ] | 316 | 112 (35) | (29 - 71) [ 68 ] - [ 51 ] |
| **Nausea e/o vomito** ‡ | [ 25 , 74 , 101 ] | 1557 | 220 (14) | (8–17) [ 25 ] - [ 101 ] |
| **Crampi addominali/mal di stomaco** ‡ | [ 51 , 68 , 101 ] | 495 | 16 (5) | (1–19) [ 68 ] - [ 51 ] |
| **Alitosi** ‡ | [ 68 ] | 262 | 4 (2) | |
| **Diarrea** ‡ | [ 51 , 101 ] | 233 | 2 (1) | (1–2) [ 101 ] - [ 51 ] |

† L'incidenza delle reazioni avverse è stata calcolata per tutti i singoli studi. (min%–max%) sono l'incidenza più bassa e più alta osservata di una reazione avversa.

‡ Somministrazione endovenosa.

Le reazioni avverse gastrointestinali più comunemente riportate sono state nausea e vomito. L'incidenza della nausea sembra essere meno comune con la somministrazione transdermica di DMSO rispetto alla somministrazione endovenosa. La maggior parte degli studi ha riportato un'incidenza di nausea tra il 2 e il 14%, con l'eccezione di uno studio, che ha riportato un'incidenza del 32% [2] . In uno studio in cui non è stata specificata la dose, 8 pazienti su 42 hanno riportato nausea e anoressia, ma i sintomi sono scomparsi in cinque degli otto pazienti quando la dose di DMSO è stata ridotta [45] .

Spesso gli studi hanno avuto brevi periodi di follow-up (meno di 24 ore), soprattutto quando il DMSO è stato utilizzato come crioprotettore. Lo studio che riportava la più alta incidenza di nausea ha avuto un periodo di follow-up di 5 giorni [48] e gli autori hanno concluso che l'elevata incidenza di nausea osservata potrebbe essere dovuta al lungo periodo di follow-up [48] . In un altro articolo che utilizzava gli stessi dati [119] , è stato suggerito che la nausea ritardata fosse dovuta a un danno della mucosa gastrointestinale e che solo la nausea iniziale potesse essere correlata al DMSO, quindi abbiamo deciso di includere solo i dati dei primi 2 giorni dopo l'infusione [48] .

L'alitosi è stata riportata in 29 studi [4 , 9 , 16 , 19 , 29 , 30 , 35 , 42 , 43 , 45 , 50 , 52 , 55 , 57 , 58 , 66 – 68 , 79 , 83 , 85 , 88 , 94 , 95 , 97 , 98 , 109 , 112 , 113] . In cinque studi, i pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di alitosi [9 , 45 , 83 , 94] . In cinque studi, tutti i pazienti hanno manifestato alitosi [9 , 45 , 83 , 94] . A differenza dell'alitosi, altri effetti collaterali gastrointestinali sono stati segnalati più spesso quando il DMSO è stato somministrato per via endovenosa, che per via transdermica o intravescicale.

Uno studio ha riportato un caso grave di nausea, vomito e crampi addominali in un paziente con una reazione allergica acuta [59] . Tuttavia, nella maggior parte degli studi le reazioni gastrointestinali riportate erano transitorie e lievi, spesso duravano da pochi minuti a un paio d'ore [16 , 38 , 41 , 68 , 85 , 87 , 90] . Diversi

studi hanno riportato una relazione tra la dose di DMSO e il verificarsi di reazioni avverse gastrointestinali [26, 33, 53, 73, 83, 85].

### Reazioni cardiovascolari e respiratorie

Reazioni avverse cardiovascolari e respiratorie sono state riportate in 33 studi. Di questi, due erano studi randomizzati e controllati [33, 59], 30 erano studi di coorte [7, 18, 23, 25–27, 36, 39–41, 51, 54, 61, 65, 66, 68, 73, 74, 80, 85–87, 90, 100–102, 104, 115, 117], e uno era un rapporto preliminare [91]. Fatta eccezione per uno studio [66], tutti gli studi che riportano reazioni cardiovascolari e respiratorie somministrate DMSO per via endovenosa ( Tabella 3e Tabella 4).

## Tabella 3.

**Reazioni avverse cardiovascolari e respiratorie osservate per numero di pazienti.**

| Reazione avversa | Studi | Totale pazienti, n | Pazienti con reazioni avverse, n (%) | (min%–max%) † |
|---|---|---|---|---|
| *Cardiaco* | | | | |
| **ipotensione** ‡ | [ 7 , 18 , 23 , 33 , 71 , 73 , 87 , 104 , 115 ] | 2752 | 115 (4) | (1–14) [ 18 , 71 ] - [ 87 ] |
| **Ipertensione** § | [ 7 , 18 , 23 , 33 , 41 , 54 , 61 , 73 , 85 , 87 , 102 ] | 2998 | 385 (13) | (2–95) [ 85 ] - [ 61 ] |
| **Bradicardia (lieve e grave)** ‡ | [ 23 , 36 , 54 , 61 , 65 , 85 , 90 , 91 , 115 , 117 ] | 882 | 94 (11) | (0–49) [ 36 ] - [ 61 ] |
| **Diminuzione della frequenza cardiaca** ‡ | [ 41 , 54 , 61 , 80 ] | 193 | 152 (79) | (11–94) [ 80 ] - [ 41 ] |
| **Tachicardia** ‡ | [ 23 , 27 , 36 ] | 565 | 13 (2) | (0–6) [ 36 ] - [ 23 ] |
| **Extrasistoli ventricolari** ‡ | [ 73 ] | 22 | 11 (50) | |
| **Evento cardiaco, non specificato** ‡ | [ 26 , 86 ] | 165 | 18 (11) | (5–12) [ 26 ] - [ 86 ] |
| **Asistolia** ¶ | [ 91 , 100 ] | 45 | 3 (7) | (3–20) [ 100 ] - [ 91 ] |
| **Insufficienza cardiaca sinistra** | [ 85 ] | 194 | 1 (1) | |
| **Fastidio/ costrizione toracica** ‡ | [ 18 , 27 , 54 , 73 , 87 , 91 , 115 ] | 901 | 22 (2) | (1–10) [ 27] - [ 54] |
| *Respiratory* | | | | |
| **Unspecified respiratory symptoms** ‡ | [ 26, 86] | 165 | 43 (26) | (21–62) [ 86] - [ 26] |
| **Dyspnea** [d] | [ 18, 27, 54, 66, 85] | 2748 | 26 (1) | (0–10) [ 66] - [ 54] |
| **Cough** | [ 85, 101] | 373 | 52 (14) | (5–22) [ 101] [ 85] |
| **Lung edema** ‡ | [ 59, 85] | 241 | 3 (1) | (1–2) [ 85 ] - [ 59 ] |

† L'incidenza delle reazioni avverse è stata calcolata per tutti i singoli studi. (min%–max%) sono l'incidenza più bassa e più alta osservata di una reazione avversa.

‡ Il DMSO è stato somministrato per via endovenosa in tutti gli studi.

§ DMSO è stato somministrato per via endovenosa in tutti gli studi. Horacek *et al.* [ 102 ] hanno misurato 42 pazienti con un aumento della pressione arteriosa sistolica e 31 pazienti con un aumento della pressione arteriosa diastolica. Questo è stato contato come 73 casi di ipertensione.

¶ In entrambi gli studi, l'asistolia si è verificata a causa dell'effetto del DMSO sul nervo trigemino e dell'attivazione del riflesso cardiaco trigemino. d) in uno studio il DMSO è stato somministrato per via transdermica

Tabella 4.

**Reazioni avverse cardiovascolari e respiratorie osservate per numero di trattamenti.**

| Reazione avversa | Studi | Numero totale di trattamenti | Reazioni avverse osservate, n (%) | (min%–max%) † |
|---|---|---|---|---|
| *Cardiaco* | | | | |
| **ipotensione** ‡ | [ 40 , 51 , 68 ] | 323 | 10 (3) | (2–14) [ 68 ] - [ 40 ] |
| **Ipertensione** ‡ | [ 25 , 51 , 68 ] | 425 | 60 (14) | (3–21) [ 25 ] - [ 68 ] |
| **Bradicardia (lieve e grave)** ‡ | [ 51 ] | 54 | 4 (7) | |
| **Diminuzione della frequenza cardiaca** ‡ | [ 39 ] | 32 | 30 (94) | |
| **Tachicardia** ‡ | [ 51 ] | 54 | 4 (7) | |
| **Evento cardiaco, non specificato** ‡ | [ 74 ] | 1269 | 35 (3) | |
| **Fastidio/ costrizione toracica** ‡ | [ 25 , 68 , 74 ] | 1640 | 83 (5) | (0–6) [ 68 ] - [ 74 ] |
| *Respiratorio* | | | | |
| **Dispnea** | [ 25 , 68 ] | 371 | 3 (1) | (0–2) [ 68 ] - [ 25 ] |
| **Mancanza di respiro** ‡ | [ 74 ] | 1269 | 40 (3) | |

† L'incidenza delle reazioni avverse è stata calcolata per tutti i singoli studi. (%, min-max) sono l'incidenza più bassa e più alta osservata di una reazione avversa osservata nel gruppo di studi inclusi.

‡ DMSO è stato somministrato per via endovenosa.

La bradicardia è stata definita come una frequenza cardiaca inferiore a 60 battiti al minuto [41 , 61] ed era spesso transitoria [23 , 61 , 90 , 115] , ma sono descritti casi in cui era necessaria l'atropina [49 , 96] . In quattro studi è stata osservata una frequenza cardiaca ridotta non sufficiente per essere considerata bradicardia [39 , 41 , 54 , 61] .

In alcuni studi, l'ipertensione non ha richiesto un intervento [61 , 102] , ma sono descritti casi in cui erano necessari farmaci per controllare l'ipertensione o in cui il trattamento è stato interrotto a causa dell'ipertensione [41 , 54 , 85] . L'ipotensione è stata anche descritta come transitoria per la maggior parte del tempo [18 , 23 , 68 , 87 , 104] , con alcuni casi che necessitano di un intervento [40 , 51 , 54] .

Uno studio ha riportato 11 casi di extrasistoli transitorie in 22 pazienti che ricevevano cellule staminali del sangue autologhe crioconservate, monitorate con Holter durante l'infusione [73] . Ci sono stati due studi che riportavano casi di asistolia durante l'embolizzazione di fistole artero-venose durali con una sostanza chiamata Onyx, un agente embolico liquido non adesivo disciolto in DMSO [91 , 100] .

La dispnea è stata riportata in sette studi [18 , 25 , 27 , 54 , 66 , 68 , 85] . Un singolo studio ha riportato otto pazienti con shock transitorio dopo trasfusione di cellule staminali [51] . Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato perdita di coscienza e cianosi, ma si sono ripresi prontamente e non hanno avuto bisogno di

terapia aggiuntiva, mentre il resto dei pazienti ha sviluppato grave ipotensione o dispnea transitoria, che è stata descritta come la ragione dello shock transitorio. Non è stata fornita un'ulteriore descrizione della condizione.

Molti degli studi hanno trovato una correlazione tra la dose di DMSO utilizzata e l'incidenza di reazioni avverse cardiovascolari [41, 67, 71, 75, 78, 85, 86, 93, 101, 115].

## Reazioni dermatologiche

Gli effetti collaterali dermatologici sono comuni quando il DMSO viene somministrato per via transdermica. Reazioni cutanee o reazioni allergiche sono state riportate in 58 studi. DMSO è stato applicato per via transdermica in 43 studi [2, 4, 6, 17, 19–22, 24, 28–32, 37, 44, 45, 52, 55, 57, 63, 64, 66, 67, 69, 72, 75, 76, 78, 79, 82, 83, 88, 89, 93, 95, 96, 106, 108, 109, 111–113], per via endovenosa in 14 studi [25, 40, 41, 51, 59, 73, 74, 77, 85, 86, 92, 98, 101, 110] e intraarticolare in uno [103] ( Tabella 5).

## Tabella 5.

**Reazioni avverse dermatologiche e allergiche osservate per numero di pazienti.**

| Reazioni avverse | Studi | Totale pazienti, n | Pazienti con reazioni avverse, n (%) | (%, min-max) † |
|---|---|---|---|---|
| ***Reazioni cutanee*** | | | | |
| **eritema ‡** | [ 19 , 32 , 64 , 66 , 82 , 95 ] | 2352 | 201 (9) | (3–95) [ 95 ] - [ 82 ] |
| **Prurito/prurito ‡** | [ 6 , 55 , 57 , 64 , 66 , 72 , 82 , 93 ] | 3421 | 215 (6) | (0–70) [ 55 ] - [ 82 ] |
| **Orticaria ‡** | [ 24 , 31 , 83 ] | 58 | 9 (16) | (4–59) [ 24 ] - [ 83 ] |
| **Eruzione cutanea** | [ 29 , 30 , 55 , 57 , 64 , 93 , 101 , 111 ] | 2682 | 121 (5) | (1–40) [ 30 ] - [ 93 ] |
| **Parestesie/sensazione di bruciore o bruciore § ‡** | [ 17 , 21 , 24 , 28 , 30 , 44 , 45 , 55 , 57 , 67 , 69 , 79 , 91 , 93 , 106 ] | 2141 | 335 (16) | (0–100) [ 30 ] - [ 45 ] |
| **desquamazione della pelle/desquamazione/ pelle secca/irritante locale ‡** | [ 22 , 29 , 30 , 37 , 52 , 55 , 57 , 64 , 66 , 69 , 75 , 82 , 88 , 89 , 106 ] | 4739 | 731 (15) | (1–96) [ 66 ] - [ 52 ] |
| **vesciche ‡** | [ 31 , 32 , 66 , 69 , 93 , 112 ] | 2038 | 79 (4) | (3–20) [ 66 ] - [ 112 ] |
| **Roughness and/or thickening of skin ‡** | [ 66, 82, 93] | 1986 | 191 (10) | (6–10) [ 93] - [ 82] |
| **Bullous dermatitis/dermatitis with vesicles ‡** | [ 20, 29, 64] | 1116 | 79 (7) | (1–9) [ 64] - [ 29] |
| **Contact dermatitis ‡** | [ 6, 20, 28– 30, 64, 111] | 2587 | 161 (6) | (1–13) [ 28] - [ 29] |
| **Skin reaction, unspecified ‡** | [ 2, 78, 96, 113] | 457 | 159 (35) | (4–48) [ 96] - [ 113] |
| **Increase in skin pigmentation ‡** | [ 6] | 548 | 28 (5) | |
| **Peripheral edema ‡** | [ 45, 55, 66, 109] | 2291 | 22 (0) | (1–14) [ 66] - [ 109] |
| ***Allergic reactions*** | [ 37, 44, 59, 86, 98, 110] | 309 | 75 (24) | (3–55) [ 44, 110] - [ 86] |
| Somministrazione | [ 59 , 86 , 98 , 110 ] | 229 | 66 (29) | (2–55) [ 59 ] |

† L'incidenza delle reazioni avverse è stata calcolata per tutti i singoli studi. (min%–max%) sono l'incidenza più bassa e più alta osservata di una reazione avversa osservata nel gruppo di studi inclusi.

‡ Solo applicazione transdermica.

§ Uno studio ha somministrato DMSO tramite iniezione intraarticolare [ 38 ].

¶ DMSO è stato somministrato per via endovenosa in tutti gli studi.

La reazione cutanea più comune è stata una sensazione di bruciore locale riportata in 13 studi [17, 21, 24, 28, 30, 45, 55, 57, 67, 69, 79, 93, 106]. In uno studio, tutti i partecipanti hanno sperimentato questa sensazione di bruciore [45]. Nello stesso studio, quattro partecipanti hanno manifestato un edema periferico transitorio associato a prurito ed eritema [45]. Un singolo studio ha descritto una sensazione di bruciore in quattro dei 669 pazienti quando è stato somministrato DMSO come iniezione locale [92]; un altro studio ha descritto il bruciore in due dei 17 pazienti quando il DMSO è stato iniettato per via intraarticolare [103].

La maggior parte delle reazioni cutanee è stata transitoria, della durata di pochi minuti [17, 24, 32, 67, 72], ma alcuni studi hanno riportato casi descritti come gravi, che hanno causato l'interruzione del trattamento [2, 6, 52, 63, 78, 96]. C'erano due studi che descrivevano che le reazioni cutanee al DMSO sarebbero scomparse dopo giorni di trattamento continuo [45, 83]. Un altro studio ha riportato che 1 su 18 pazienti trattati per psoriasi con DMSO è stato ricoverato in ospedale a causa di eritroderma esfoliativo [63]. In un altro studio, due pazienti a cui è stata diagnosticata la dermografia hanno sviluppato aree prominenti di weals dopo l'applicazione di DMSO [95].

Reazioni allergiche acute dovute all'uso di DMSO sono state riportate in sei studi [37, 44, 59, 86, 98, 110]. Uno studio ha riportato che 63 pazienti su 144 hanno manifestato reazioni allergiche, che non sono state descritte come eventi avversi gravi (broncospasmi, rossore al viso, eruzione cutanea) [86]. In altri due studi, le reazioni allergiche acute sono state caratterizzate come eventi avversi gravi [59, 110].

Il rossore è stato considerato una reazione allergica in questa revisione ed è stato riportato solo quando il DMSO è stato somministrato per via endovenosa [25, 40, 41, 51, 54, 73, 74]. Un totale di quattro studi, non raffigurati in Tabella 5, ha riportato 204 casi di vampate durante 1439 infusioni di cellule staminali [25, 40, 51, 74]. Diversi studi hanno osservato una relazione tra la dose di DMSO e il verificarsi di reazioni avverse [67, 75, 78, 83, 88, 93].

## Reazioni neurologiche

La cefalea è la reazione avversa neurologica più comune segnalata. In uno studio, il mal di testa è stato il motivo del ritiro di 2 pazienti su 21 trattati con DMSO [116].

Tre studi che utilizzano il DMSO come crioprotettore nelle trasfusioni di cellule staminali hanno descritto crisi epilettiche dopo la somministrazione [18, 36, 47]. Una grave encefalopatia è stata osservata in un paziente [99] e una paralisi transitoria dei nervi cranici III e IV è stata osservata in un paziente dopo l'embolizzazione di Onyx [34]. Uno studio ha descritto i sintomi neurologici che si verificano durante e dopo la trasfusione, ma non ha definito i sintomi neurologici in dettaglio [86].

## Reazioni urogenitali

Sono state descritte poche reazioni urogenitali ( Tabella 6e Tabella 7). L'emoglobinuria è stata descritta come una reazione avversa osservata dopo la trasfusione di prodotti a base di cellule staminali [39, 51, 56, 73]. Tuttavia, l'emoglobinuria è spesso attribuita a detriti eritrocitari nel materiale del trapianto e quindi non è stata interpretata come causata da DMSO [39, 73]. Le altre reazioni urogenitali ( Tabella 6e Tabella 7) si sono verificati tutti dopo l'instillazione di DMSO nella vescica [38, 49, 97].

## Tabella 6.

**Reazioni avverse neurologiche e urogenitali osservate per numero di pazienti.**

| Reazione avversa | Studi | Totale pazienti, n | Pazienti con reazioni avverse, n (%) | (min%–max%) † |
|---|---|---|---|---|
| ***Neurologico*** | | | | |
| **Mal di testa** | [ 2 , 18 , 29 , 33 , 38 , 41 , 55 , 59 , 70 , 71 , 81 , 84 , 85 , 98 , 101 , 104 , 116 ] | 2516 | 150 (6) | (1–50) [ 101 ] - [ 70 ] |
| Somministrazione endovenosa | [ 18 , 33 , 41 , 59 , 70 , 71 , 81 , 85 , 98 , 101 , 104 ] | 1271 | 42 (3) | (1–50) [ 101 ] - [ 70 ] |
| Applicazione transdermica | [ 2 , 29 , 55 ] | 1197 | 102 (8) | (5–35) [ 55 ] - [ 2 ] |
| Somministrazione intravescicale | [ 38 ] | 20 | 1 (5) | |
| Amministrazione rettale | [ 116 ] | 21 | 3 (14) | |
| >1 via di somministrazione | [ 84 ] | 7 | 2 (29) | |
| **Convulsioni** | [ 18 , 36 , 47 ] | 301 | 2 (1) | (0–2) [ 18 ] - [ 47 ] |
| **Sintomi neurologici, non specificati** | [ 86 ] | 144 | 5 (3) | |
| **Paralisi transitoria CN III e IV** | [ 34 ] | 12 | 1 (8) | |
| **Encefalopatia grave** | [ 99 ] | 124 | 1 (1) | |
| ***Urogenitale*** | | | | |
| **Fastidio/dolore/ irritazione pelvica** | [ 38 , 49 , 97 ] | 107 | 10 (9) | (6–30) [ 49 ] - [ 38 ] |
| **Disuria/stranguria** | [ 49 ] | 36 | 6 (17) | |
| **Patologie renali e urinarie** | [ 49 ] | 36 | 8 (22) | |

† L'incidenza delle reazioni avverse è stata calcolata per tutti i singoli studi. (min%–max%) sono l'incidenza più bassa e più alta osservata di una reazione avversa osservata nel gruppo di studi inclusi.

### Tabella 7.

**Reazioni avverse neurologiche e urogenitali osservate per numero di trattamenti.**

| Reazione avversa | Studi | Totale trattamenti, n | Reazioni avverse osservate, n (%) | (min%–max%) † |
|---|---|---|---|---|
| ***Neurologico*** | | | | |
| **Mal di testa** | [ 39 , 51 ] | 86 | 40 (47) | (6 - 73) [ 39 ] - [ 51 ] |
| ***Urogenitale*** | | | | |
| **Irritazione uretrale** | [ 73 ] | 151 | 110 (73) | |

† L'incidenza delle reazioni avverse è stata calcolata per tutti i singoli studi. (%, min-max) sono l'incidenza più bassa e più alta osservata di una reazione avversa osservata nel gruppo di studi inclusi.

## Altre reazioni

Solo uno studio in questa revisione ha somministrato DMSO come collirio [114] . In questo studio, due pazienti hanno manifestato una grave iperemia congiuntivale dovuta a reazioni allergiche e il 25% dei pazienti ha manifestato una sensazione di bruciore quando sono stati applicati i colliri [114] . Altri studi hanno eseguito esami oculistici per determinare se il DMSO ha causato cambiamenti nell'obiettivo; tuttavia, non sono stati osservati casi simili [2 , 45] .

L'iponatriemia si è verificata in sei pazienti dopo aver ricevuto grandi dosi di DMSO come trattamento per l'ipertensione cranica [62] . Questa reazione avversa non è stata segnalata in altri studi ( Tabella 8).

### Tabella 8.

**Altre reazioni avverse osservate per numero di pazienti.**

| Reazione avversa | Studi | Totale pazienti, n | Pazienti con reazione, n (%) | (min%–max%) † |
|---|---|---|---|---|
| **Febbre** | [ 27 , 71 , 73 , 77 , 101 ] | 547 | 44 (8) | (2–19) [ 27 ] - [ 77 ] |
| **Brividi** | [ 27 , 33 , 70 , 71 , 81 , 85 , 101 ] | 852 | 60 (7) | (1–31) [ 101 ] - [ 71 ] |
| **Vertigini** | [ 2 , 46 , 55 , 85 , 101 ] | 885 | 18 (2) | (1–15) [ 55 ] - [ 2 ] |
| **Debolezza** | [ 33 , 45 , 46 ] | 293 | 19 (6) | (1–29) [ 46 ] - [ 45 ] |
| **Sedazione** | [ 2 ] | 78 | 34 (44) | |
| **Iponatremia** | [ 62 ] | 6 | 6 (100) | |

† L'incidenza delle reazioni avverse è stata calcolata per tutti i singoli studi. (%, min-max) sono l'incidenza più bassa e più alta osservata di una reazione avversa osservata nel gruppo di studi inclusi.

Sono stati descritti pochissimi casi di reazioni avverse gravi associate a DMSO [18 , 36 , 51 , 59] .

Nel complesso, la maggior parte degli studi ha somministrato DMSO per via endovenosa o transdermica ( Tabella 9)

Tabella 9.

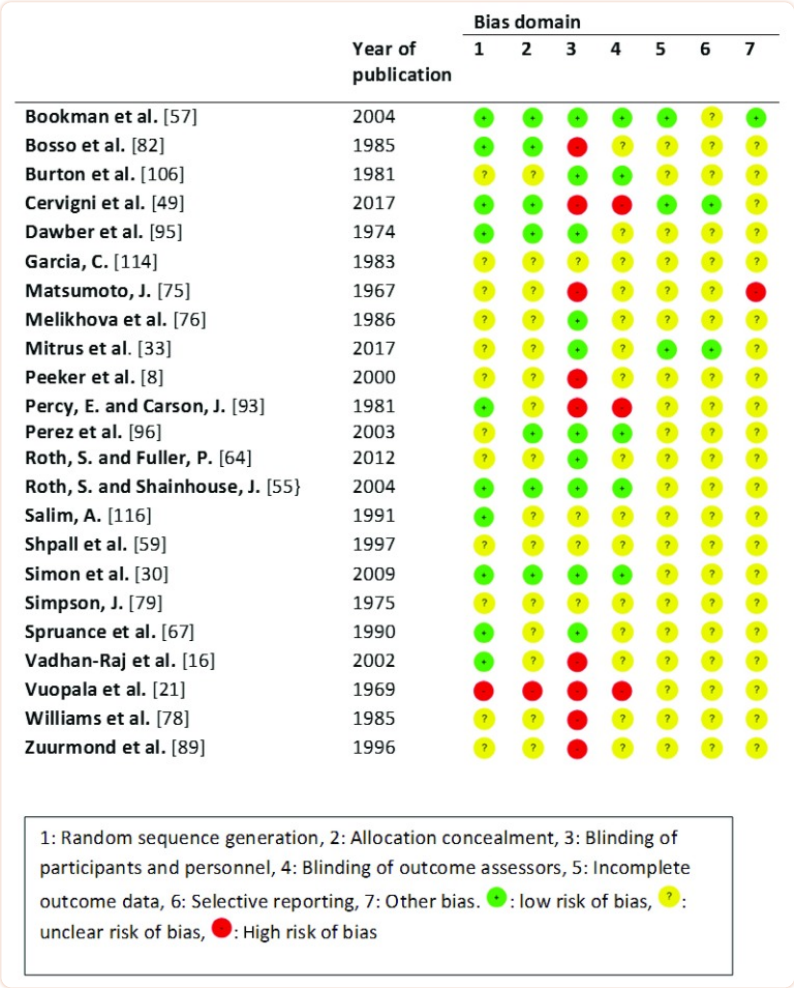
**Modo di somministrazione del DMSO negli studi inclusi.**

| Amministrazione | Numero di studi | Riferimenti |
|---|---|---|
| **Per via endovenosa** | 49 | [ 7 , 16 , 18 , 23 , 25 , 26 , 33 , 34 , 36 , 39 – 41 , 46 – 48 , 51 , 53 , 54 , 56 , 59 , 61 , 62 , 65 , 68 , 70 – 74 , 77 , 80 , 81 , 84 – 87 , 90 , 91 , 94 , 98 – 102 , 104 , 110 , 115 , 117 , 118 ] |
| **transdermico** | 48 | [ 2 , 4 , 6 , 17 , 19 – 22 , 24 , 28 – 32 , 37 , 42 , 44 , 45 , 50 , 52 , 55 , 57 , 58 , 63 , 64 , 66 , 67 , 69 , 72 , 75 , 76 , 78 , 79 , 82 – 84 , 88 , 89 , 93 , 95 , 96 , 106 – 109 , 111 – 113 ] |
| **intravescicale** | 7 | [ 8 , 35 , 38 , 43 , 49 , 97 , 105 ] |
| **Orale** | 2 | [ 9 , 60 ] |
| **Lacrime** | 1 | [ 114 ] |
| **Iniezione locale** | 1 | [ 92 ] |
| **Intraarticolare** | 1 | [ 103 ] |
| **Rettale** | 1 | [ 116 ] |

## Rischio di bias all'interno degli studi

In questa revisione, sono stati inclusi 76 studi di coorte, di cui 64 prospettici [2 , 4 , 6 , 7 , 20 , 22 , 24 – 27 , 29 , 31 , 32 , 34 – 38 , 40 – 45 , 48 , 50 – 54 , 56 , 58 , 60 , 63 , 65 , 66 , 68 – 70, 72 , 73 , 77 , 80 , 81 , 83 , 85 , 88 , 90 , 92 , 94 , 97 , 98 , 101 – 104 , 107 , 108 , 110 , 112 , 115 , 117 , 118 e 13 , erano retrospettivi [18 , 23 , 39 , 46 , 47 , 61 , 71 , 74 , 86 , 87 , 100 , 105 . La distorsione è stata valutata utilizzando la scala Newcastle-Ottawa [14 . Utilizzando questa scala, gli studi sono stati assegnati da zero a nove stelle. Un numero elevato di stelle equivale a un basso rischio di bias e viceversa. Gli studi in questa recensione avevano un valore mediano di 5 stelle, con un intervallo di 2-8. Nessuno studio ha ricevuto il valore più alto possibile di nove stelle. Pochissimi studi hanno avuto un gruppo di confronto che non ha ricevuto DMSO e spesso il verificarsi di reazioni avverse è stato descritto male. Ci sono stati 24 studi randomizzati controllati ( figura 2). Molti studi hanno ricevuto un rischio poco chiaro di bias perché spesso è stato descritto in modo vago il modo in cui sono state riportate le reazioni avverse.

Figura 2.




**Rischio di bias in studi randomizzati controllati.**

Nel complesso, c'era un alto rischio di bias durante la valutazione della descrizione delle reazioni avverse. Alcuni studi non sono stati valutati per bias a causa del fatto di essere case-report, studi preliminari o perché includevano più di un disegno di studio [17, 19, 28, 62, 84, 91, 99, 109, 111, 113].

## Discussione

Le reazioni avverse gastrointestinali e dermatologiche sono state le più comunemente riportate negli studi inclusi. Le reazioni avverse cardiache si sono verificate solo quando il DMSO è stato somministrato per via endovenosa, mentre le reazioni dermatologiche si sono verificate principalmente quando il DMSO è stato somministrato sulla pelle. Le reazioni neurologiche e cardiache gravi erano rare e descritte solo in pochi studi. Sembra esserci una relazione dose-risposta tra DMSO e reazioni avverse con reazioni assenti o lievi a basse dosi.

Molti studi sull'uso del DMSO sono stati condotti in Russia. Questi studi non sono stati facilmente accessibili alla comunità globale a causa della barriera linguistica. In questa recensione, abbiamo incluso non solo studi risalenti a quasi 50 anni fa, ma anche articoli scritti in russo, che è un importante punto di forza della recensione. Questo studio presenta diversi limiti: 1) Alcuni studi hanno utilizzato i criteri di terminologia comuni del National Cancer Institute per gli eventi avversi NCI-CTC, ma spesso non è stata utilizzata alcuna scala e il verificarsi di reazioni avverse è stato scarsamente riportato. 2) Era difficile

trarre conclusioni sulla frequenza di una specifica reazione avversa, perché spesso non veniva indicato il numero esatto di pazienti che hanno manifestato una reazione. 3) Diversi studi che utilizzano il DMSO come crioprotettore hanno concluso che altri fattori hanno influenzato il verificarsi di reazioni avverse [7, 85, 86]. Uno studio ha esaminato prospetticamente le reazioni avverse osservate in relazione al trapianto autologo in 64 centri del gruppo europeo di trapianto di sangue e midollo [7]. Hanno avuto difficoltà a isolare gli effetti del DMSO da fattori confondenti come i prodotti di degradazione cellulare e la chemioterapia condizionante. Fattori come età, sesso, volume trasfuso, concentrazione di granulociti, aggregazione del materiale del trapianto e quantità di globuli rossi hanno giocato un ruolo nel verificarsi di reazioni avverse [61, 86, 120–122]. Un altro studio riteneva che l'espansione acuta del volume, lo squilibrio elettrolitico e le risposte vagali alla freddezza dell'infuso appena scongelato fossero ragioni più probabili per aritmie cardiache durante le trasfusioni di cellule staminali rispetto al DMSO infuso [123]. Ciò differisce da altri studi, che hanno trovato una chiara connessione tra la dose di DMSO e il verificarsi di reazioni avverse cardiache [41, 67, 71, 75, 78, 85, 86, 93, 101, 115]. Pertanto, è possibile che alcune reazioni avverse siano più o meno comuni di quelle riscontrate in questa recensione. Gli effetti collaterali più rari sono spesso riportati nei case report, che spesso non hanno soddisfatto i criteri di ammissibilità in questa revisione. Tuttavia, abbiamo incluso diversi studi più ampi in questa revisione e hanno riscontrato un'incidenza molto piccola di eventi avversi gravi [7, 55, 66, 74].

In conclusione, le reazioni avverse dovute al DMSO sono spesso lievi e transitorie e non si qualificano come eventi avversi gravi. Le reazioni avverse cardiovascolari e respiratorie si verificano principalmente quando il DMSO viene somministrato per via endovenosa, mentre le reazioni dermatologiche hanno un'incidenza maggiore quando il DMSO viene somministrato per via transdermica. Una scoperta importante è che il verificarsi di reazioni avverse sembra essere correlato alla dose di DMSO, e quindi sembra sicuro continuare l'uso di DMSO a piccole dosi.

## Disponibilità dei dati

Tutti i dati alla base dei risultati sono disponibili come parte dell'articolo e non sono richiesti dati di origine aggiuntivi.

## Appunti

[versione 2; peer review: 2 approvati]

## Dichiarazione di finanziamento

Gli autori hanno dichiarato che non sono state coinvolte sovvenzioni per sostenere questo lavoro.

## Materiale supplementare

**File supplementare 1. Lista di controllo dei danni PRISMA completata.**

Clicca qui per il file di dati aggiuntivi. (15K, tgz)

## Riferimenti

1. Brown JH: dimetilsolfossido (DMSO) - un'entità terapeutica unica. *Aviat Space Environ Med.* 1982; 53 ( 1 ):82–8. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

2. Brobyn RD: La tossicologia umana del dimetilsolfossido. *Ann NY Acad Sci.* 1975; 243 :497–506. 10.1111/j.1749-6632.1975.tb25394.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

3. Swanson BN: uso medico del dimetilsolfossido (DMSO). *Rev Clin Basic Pharm.* 1985; 5 ( 1–2 ): 1–33. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

4. Paul MM: Terapia a intervalli con dimetilsolfossido. *Ann NY Acad Sci.* 1967; 141 ( 1 ):586–98. 10.1111/j.1749-6632.1967.tb34928.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

5. Kulah A, Akar M, Baykut L: Dimetilsolfossido nella gestione del paziente con gonfiore cerebrale e aumento della pressione intracranica dopo grave trauma cranico chiuso. *Neurochirurgia (Stocc.).* 1990; 33 ( 6 ): 177–80. 10.1055/s-2008-1053579 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

6. Rosenbaum EE, Herschler RJ, Jacob SW: dimetilsolfossido nei disturbi muscoloscheletrici. *GIAMA.* 1965; 192 :309–13. 10.1001/jama.1965.03080170037009 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

7. Morris C, de Wreede L, Scholten M, et al. : La concentrazione standard di dimetilsolfossido deve essere ridotta? Risultati di uno studio prospettico non interventistico del Gruppo europeo per il trapianto di sangue e midollo sull'uso e gli effetti collaterali del dimetilsolfossido. *Trasfusione.* 2014; 54 ( 10 ):2514–22. 10.1111/trf.12759 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

8. Peeker R, Haghsheno MA, Holmäng S, et al. : bacillo intravescicale Calmette-Guerin e dimetilsolfossido per il trattamento della cistite interstiziale classica e non ulcerosa: uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco. *JUrol.* 2000; 164 ( 6 ): 1912–15, discussione 1915–6. 10.1016/S0022-5347(05)66916-9 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

9. Amemori S, Iwakiri R, Endo H, et al. : Dimetilsolfossido orale per l'amiloide sistemica Una complicanza dell'amiloidosi nella malattia infiammatoria cronica: una revisione retrospettiva della cartella del paziente. *J Gastroenterolo.* 2006; 41 ( 5 ):444–9. 10.1007/s00535-006-1792-3 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

10. Hucker HB, Miller JK, Hochberg A, et al. : Studi sull'assorbimento, l'escrezione e il metabolismo del dimetilsolfossido (DMSO) nell'uomo. *J Pharmacol Exp Ther.* 1967; 155 ( 2 ):309–17. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

11. Kligman AM: farmacologia topica e tossicologia del dimetilsolfossido. 1. *GIAMA.* 1965; 193 :796–804. 10.1001/jama.1965.03090100042010 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

12. Lovelock JE, Bishop MW: Prevenzione del danno da congelamento alle cellule viventi da parte del dimetilsolfossido. *Natura.* 1959; 183 ( 4672 ): 1394–5. 10.1038/1831394a0 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

13. Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, et al. : Lista di controllo dei danni PRISMA: miglioramento della segnalazione dei danni nelle revisioni sistematiche. *Bmj.* 2016; 352 :i157. 10.1136/bmj.i157 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

14. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. : La scala Newcastle-Ottawa (NOS) per valutare la qualità degli studi non randomizzati nelle meta-analisi . Fonte di riferimento [ Google Scholar ]

15. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC: Capitolo 8: Valutazione del rischio di bias negli studi inclusi . In: Higgins JPT GS. *Manuale Cochrane per revisioni sistematiche degli interventi* versione 5.1.0 (aggiornato a marzo 2011). La Cochrane Collaboration.2008. 10.1002/9780470712184.ch8 [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

16. Vadhan-Raj S, Kavanagh JJ, Freedman RS, et al. : Sicurezza ed efficacia delle trasfusioni di piastrine crioconservate autologhe derivate dalla trombopoietina umana ricombinante per supportare la trombocitopenia grave associata alla chemioterapia: uno studio randomizzato incrociato. *Lancetta.* 2002; 359 ( 9324 ):2145–52. 10.1016/S0140-6736(02)09090-6 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

17. Ogden HD: esperienze con DMSO nel trattamento del mal di testa. *Ann NY Acad Sci.* 1967; 141 ( 1 ):646–8. 10.1111/j.1749-6632.1967.tb34934.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

18. Martin-Henao GA, Resano PM, Villegas JM, et al. : Le reazioni avverse durante la trasfusione di cellule progenitrici ematopoietiche scongelate dall'aferesi sono strettamente correlate al numero di cellule granulocitarie nel prodotto della leucaferesi. *Vox ha cantato.* 2010; 99 ( 3 ): 267–73. 10.1111/j.1423-0410.2010.01341.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

19. Savastano AA: Esperienze cliniche con dimetilsolfossido (DMSO) in soggetti umani. L'approvazione deve essere rifiutata fino a quando non viene stabilita la sicurezza nell'uso prolungato. *RI Med J.* 1984; 67 ( 3 ): 119–21. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

20. Ivanov OL, Potekaev NS, Aliab'eva AP: [Applicazioni di dimetilsolfossido nel trattamento dell'eritema nodoso]. *Ter Arkh.* 1983; 55 ( 9 ): 104–7. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

21. Vuopala U, Isomäki H, Kaipainen WJ: unguento di dimetilsolfossido (DMSO) nel trattamento dell'artrite reumatoide. Uno studio in doppio cieco. *Scansione reumatologica Acta.* 1969; 15 ( 2 ): 139–44. 10.3109/rhe1.1969.15.issue-1-4.21 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

22. Menne T: Allergia al nichel: affidabilità del patch test. Valutato nelle femmine gemelle. *Derm Beruf Umwelt.* 1981; 29 ( 6 ): 156–60. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

23. Castillo N, Garcia-Cadenas I, Garcia O, et al. : Pochi e non gravi eventi avversi di infusione utilizzando un metodo automatizzato per la diluizione e il lavaggio prima del trapianto di sangue del cordone ombelicale non correlato. *Biol trapianto di midollo sanguigno.* 2015; 21 ( 4 ):682–7. 10.1016/j.bbmt.2014.12.015 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

24. Pandhi R, Kaur I, Kumar B: Mancanza di effetto del dimetilsolfossido nell'amiloidosi cutanea. *Trattamento dermatologico J.* 2002; 13 ( 1 ): 11–4. 10.1080/09546630252775180 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

25. Halle P, Tournilhac O, Knopinska-Posluszny W, et al. : Congelamento a velocità incontrollata e conservazione a -80 gradi C, con solo il 3,5 percento di DMSO in soluzione crioprotettiva per 109 trapianti di cellule progenitrici del sangue periferico autologo. *Trasfusione.* 2001; 41 ( 5 ):667–73. 10.1046/j.1537-2995.2001.41050667.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

26. Syme R, Bewick M, Stewart D, et al. : Il ruolo dell'esaurimento del dimetilsolfossido prima dell'autotrapianto: sul recupero ematologico, sugli effetti collaterali e sulla tossicità. *Biol trapianto di midollo sanguigno.* 2004; 10 ( 2 ): 135–41. 10.1016/j.bbmt.2003.09.016 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

27. Ozdemir E, Akgedik K, Akdogan S, et al. : Il lecca-lecca all'aroma di fragola può essere promettente nella riduzione della nausea e del vomito correlati all'infusione durante l'infusione di cellule staminali del sangue periferico crioconservate. *Biol trapianto di midollo sanguigno.* 2008; 14 ( 12 ): 1425–8. 10.1016/j.bbmt.2008.09.010 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

28. Silvestri DL, Corey L, Holmes KK: Inefficacia dell'idoxuridina topica nel dimetilsolfossido per la terapia dell'herpes genitale. *GIAMA.* 1982; 248 ( 8 ):953–9. 10.1001/jama.1982.03330080035025 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

29. Shainhouse JZ, Grierson LM, Naseer Z: uno studio a lungo termine in aperto per confermare la sicurezza della soluzione topica di diclofenac contenente dimetilsolfossido nel trattamento del ginocchio osteoartritico. *Sono J Ther.* 2010; 17 ( 6 ):566–76. 10.1097/MJT.0b013e3181d169b5 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

30. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, et al. : Efficacia e sicurezza del diclofenac topico contenente dimetilsolfossido (DMSO) rispetto a quelli del placebo topico, del veicolo DMSO e del diclofenac orale per l'artrosi del ginocchio. *Dolore.* 2009; 143 ( 3 ): 238–45. 10.1016/j.pain.2009.03.008 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

31. Engel MF: Dimetilsolfossido nel trattamento della sclerodermia. *Sud Med J.* 1972; 65 ( 1 ):71–3. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

32. Ludwig CU, Stoll HR, Obrist R, et al. : Prevenzione delle ulcere cutanee indotte da farmaci citotossici con dimetilsolfossido (DMSO) e alfa-tocoferolo. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987; 23 ( 3 ):327–9. 10.1016/0277-5379(87)90077-0 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

33. Mitrus I, Smagur A, Fidyk W, et al. : La riduzione della concentrazione di DMSO nella miscela di crioconservazione dal 10% al 7,5% e al 5% non ha alcun impatto sull'attecchimento dopo il trapianto autologo di cellule staminali del sangue periferico: risultati di uno studio prospettico randomizzato. *Trapianto di midollo osseo.* 2018; 53 ( 3 ): 274–280. 10.1038/s41409-017-0056-6 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

34. Elhammady MS, Wolfe SQ, Farhat H, et al. : Embolizzazione con onice delle fistole carotidee-cavernose. *J Neurochirurgia.* 2010; 112 ( 3 ):589–94. 10.3171/2009.6.JNS09132 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

35. Hung MJ, Chen YT, Shen PS, et al. : Fattori di rischio che influenzano il trattamento della cistite interstiziale mediante terapia intravescicale con un cocktail di dimetilsolfossido. *Int Urogynecol J.* 2012; 23 ( 11 ): 1533–9. 10.1007/s00192-012-1699-x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

36. Lemarie C, Camels B, Malenfant C, et al. : Esperienza clinica con la somministrazione di globuli autologhi scongelati e lavati, con un dispositivo automatizzato di gestione dei fluidi chiuso: CytoMate. *Trasfusione.* 2005; 45 ( 5 ):737–42. 10.1111/j.1537-2995.2005.04126.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

37. Mendelow AY, Forsyth A, Firenze AT, et al. : Patch test per l'allergia al nichel. L'influenza del veicolo sul tasso di risposta al solfato di nichel topico. *Dermatite da contatto.* 1985; 13 ( 1 ):29–33. 10.1111/j.1600-0536.1985.tb02488.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

38. Fowler JE, Jr: Studio prospettico sul dimetilsolfossido intravescicale nel trattamento della sospetta cistite interstiziale precoce. *Urologia.* 1981; 18 ( 1 ):21–6. 10.1016/0090-4295(81)90489-1 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

39. Perseghin P, Balduzzi A, Bonanomi S, et al. : Effetti collaterali correlati all'infusione nei bambini sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche per leucemia acuta. *Trapianto di midollo osseo.* Inghilterra; 2000; 26 ( 1 ): 116–8. 10.1038/sj.bmt.1702462 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

40. Rowley SD, Feng Z, Yadock D, et al. : La rimozione del DMSO post-scongelamento non annulla completamente la tossicità infusionale o la necessità di bloccare l'istamina prima dell'infusione. *Citoterapia.* 1999; 1 ( 6 ):439–46. 10.1080/0032472031000141303 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

41. Davis J, Rowley SD, Santos GW: Tossicità dell'infusione di innesto di midollo osseo autologo. *Prog Clin Biol Res.* 1990; 333 :531–40. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

42. Bertelli G, Gozza A, Forno GB, et al. : Dimetilsolfossido topico per la prevenzione delle lesioni dei tessuti molli dopo stravaso di farmaci citotossici vescicanti: uno studio clinico prospettico. *JClin Oncol.* 1995; 13 ( 11 ):2851–5. 10.1200/JCO.1995.13.11.2851 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

43. Barker SB, Matthews PN, Philip PF, et al. : Studio prospettico del dimetilsolfossido intravescicale nel trattamento della malattia infiammatoria cronica della vescica. *Fr. J. Urol.* 1987; 59 ( 2 ):142–4. 10.1111/j.1464-410X.1987.tb04805.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

44. Tseraidis GS, Popova SS, Zykova NIa: [Uso di un unguento al progesterone nell'irsutismo]. *Dermatol Venerol di Vestn.* 1986; ( 7 ): 14–7. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

45. Scherbel AL, McCormack LJ, Layle JK: Ulteriori osservazioni sull'effetto del dimetilsolfossido nei pazienti con sclerodermia generalizzata. (Sclerosi sistemica progressiva). *Ann NY Acad Sci.* 1967; 141 ( 1 ):613–29. 10.1111/j.1749-6632.1967.tb34931.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

46. Mitrus I, Smagur A, Giebel S, et al. : Una più rapida ricostituzione dell'ematopoiesi dopo trapianto autologo di cellule ematopoietiche crioconservate in dimetilsolfossido al 7,5% rispetto al mezzo contenente dimetilsolfossido al 10%. *criobiologia.* 2013; 67 ( 3 ):327–31. 10.1016/j.cryobiol.2013.09.167 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

47. Mueller LP, Theurich S, Christopeit M, et al. : Neurotossicità per infusione di cellule staminali del sangue periferico criopreservate dimetilsolfossido in pazienti con e senza malattia cerebrale preesistente. *Eur J Ematol.* 2007; 78 ( 6 ):527–31. 10.1111/j.1600-0609.2007.00851.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

48. Gonella S, Di Giulio P: nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia in pazienti con trapianto di cellule ematopoietiche autologhe: un'analisi esplorativa. *Tumori.* 2015; 101 ( 6 ):e154–9. 10.5301/tj.5000296 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

49. Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, et al. : Uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico sull'efficacia e la sicurezza dell'acido ialuronico intravescicale e del condroitin solfato rispetto al dimetilsolfossido in donne con sindrome da dolore vescicale/cistite interstiziale. *Neurourolo Urodyn.* 2017; 36 ( 4 ): 1178–86. 10.1002/nau.23091 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

50. Vuopala U, Kaipainen WJ: DMOS nel trattamento della contrattura di Dupuytren. Un esperimento terapeutico *Scansione reumatologica Acta.* 1971; 17 ( 1 ):61–2. 10.3109/rhe1.1971.17.issue-1-4.09 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

51. Okamoto Y, Takaue Y, Saito S, et al. : Tossicità associate agli autoinnesti di cellule staminali del sangue periferico crioconservato e scongelato in bambini con cancro attivo. *Trasfusione.* 1993; 33 ( 7 ):578–81. 10.1046/j.1537-2995.1993.33793325053.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

52. Zuckner J, Uddin J, Gantner GE, Jr: applicazione locale di dimetilsolfossido e DMSO combinati con triamcinolone acetonide nell'artrite reumatoide. *Ann NY Acad Sci.* 1967; 141 ( 1 ):555–9. 10.1111/j.1749-6632.1967.tb34924.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

53. Akkök CA, Liseth K, Nesthus I, et al. : Le cellule progenitrici autologhe del sangue periferico crioconservate con il 5 e il 10 percento di dimetilsolfossido da solo danno una ricostituzione ematopoietica comparabile dopo il trapianto. *Trasfusione.* 2008; 48 ( 5 ):877–83. 10.1111/j.1537-2995.2008.01648.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

54. Davis JM, Rowley SD, Braine HG, et al. : Tossicità clinica dell'infusione di innesto di midollo osseo crioconservato. *Sangue.* 1990; 75 ( 3 ):781–6. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

55. Roth SH, Shainhouse JZ: Efficacia e sicurezza di una soluzione topica di diclofenac (pennsaid) nel trattamento dell'osteoartrite primaria del ginocchio: uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con il veicolo. *Arci Stagista Med.* 2004; 164 ( 18 ):2017–23. 10.1001/archinte.164.18.2017 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

56. Galmés A, Besalduch J, Bargay J, et al. : Un metodo semplificato per la crioconservazione delle cellule staminali ematopoietiche con congelatore meccanico a -80 gradi C con dimetilsolfossido come unico crioprotettore. *Linfoma leuco.* 1995; 17 ( 1–2 ): 181–4. 10.3109/10428199509051720 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

57. Bookman AA, Williams KS, Shainhouse JZ: Effetto di una soluzione topica di diclofenac per alleviare i sintomi dell'osteoartrite primaria del ginocchio: uno studio randomizzato controllato. *CMAJ.* 2004; 171 ( 4 ):333–8. 10.1503/cmaj.1031793 [ Articolo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

58. Aliab'eva AP, Melikhova NI, Murav'ev IuV: [Uso di applicazioni di eparina in un mezzo dimetilsolfossido nel trattamento generale dell'artrite reumatoide nei bambini]. *Pediatria.* 1980; ( 9 ):50–1. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

59. Shpall EJ, LeMaistre CF, Holland K, et al. : Uno studio prospettico randomizzato di buffy coat rispetto al supporto del midollo osseo autologo CD34 selezionato in pazienti con carcinoma mammario ad alto rischio che ricevono chemioterapia ad alte dosi. *Sangue.* 1997; 90 ( 11 ):4313–20. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

60. Fuks JZ, Egorin MJ, Aisner J, et al. : Ciclofosfamide e dimetilsolfossido nel trattamento del carcinoma squamoso del polmone. Efficacia terapeutica, tossicità e farmacocinetica. *Farmaco della chemioterapia contro il cancro.* 1981; 6 ( 2 ): 117–20. 10.1007/BF00262327 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

61. Styler MJ, Topolsky DL, Crilley PA, et al. : blocco cardiaco transitorio di alto grado dopo infusione di midollo osseo autologo. *Trapianto di midollo osseo.* 1992; 10 ( 5 ):435–8. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

62. Marshall LF, Camp PE, Bowers SA: dimetilsolfossido per il trattamento dell'ipertensione endocranica: uno studio preliminare. *Neurochirurgia.* 1984; 14 ( 6 ):659–63. 10.1227/00006123-198406000-00002 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

63. Engel MF: Dimetilsolfossido (DMSO) in dermatologia clinica. *Sud Med J.* 1966; 59 ( 11 ):1318–9. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

64. Roth SH, Fuller P: analisi di sicurezza combinata di diclofenac sodico soluzione topica 1,5% (p/p) nel trattamento dell'osteoartrosi in pazienti di età pari o superiore a 75 anni. *Clin Interv Aging.* 2012;7 :127–37. 10.2147/CIA.S30884 [ Articolo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

65. Lv X, Jiang C, Li Y, et al. : Impaccamento transvenoso percutaneo del seno cavernoso con Onice per fistola arterovenosa durale cavernosa. *Eur J Radiol.* 2009; 71 ( 2 ): 356–62. 10.1016/j.ejrad.2008.04.016 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

66. Dimostrazioni CH, Beckloff GL, Donin MN, et al. : Dimetilsolfossido nei disturbi muscoloscheletrici. *Ann NY Acad Sci.* 1967;141 ( 1 ):517–23. 10.1111/j.1749-6632.1967.tb34920.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

67. Spruance SL, Stewart JC, Freeman DJ, et al. : L'applicazione precoce di idoxuridina topica al 15% in dimetilsolfossido riduce il decorso dell'herpes simplex labialis: uno studio multicentrico controllato con placebo. *J Infetta Dis.* 1990; 161 ( 2 ): 191–7. 10.1093/infdis/161.2.191 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

68. Bojanic I, Cepulic BG, Mazic S, et al. : La tossicità correlata all'infusione di cellule progenitrici ematopoietiche autologhe nel sangue periferico è associata al numero di granulociti nel trapianto, al sesso e alla diagnosi di mieloma multiplo. *Vox ha cantato.* 2008;95 ( 1 ):70–5. 10.1111/j.1423-0410.2008.01060.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

69. Blumenthal LS, Fuchs M: L'uso clinico del dimetilsolfossido su vari mal di testa, muscoloscheletrici e altri disturbi medici generali. *Ann NY Acad Sci.* 1967; 141 ( 1 ):572–85. 10.1111/j.1749-6632.1967.tb34927.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

70. Hoang BX, Le BT, Tran HD, et al. : Infusione di dimetilsolfossido-bicarbonato di sodio per cure palliative e sollievo dal dolore nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico. *J Pain Palliat Care Farmacother.* 2011; 25 ( 4 ): 350–5. 10.3109/15360288.2011.606294 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

71. Stroncek DF, Fautsch SK, Lasky LC, et al. : Reazioni avverse in pazienti trasfusi con midollo crioconservato. *Trasfusione.* 1991; 31 ( 6 ):521–6. 10.1046/j.1537-2995.1991.31691306250.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

72. Kaidbey KH: Terapia della psoriasi resistente con corticosteroidi topici e dimetilsolfossido. *Dermatologica.* 1976; 152 ( 5 ): 316–20. 10.1159/000251276 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

73. Zambelli A, Poggi G, Da Prada G, et al. : Tossicità clinica dell'infusione di cellule progenitrici circolanti crioconservate. *Anticancro ris.* 1998;18 ( 6B ):4705–8. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

74. Otrock ZK, Sempek DS, Carey S, et al. : Eventi avversi di infusioni di cellule staminali ematopoietiche crioconservate negli adulti: uno studio osservazionale a centro singolo. *Trasfusione.* 2017; 57 ( 6 ): 1522–6. 10.1111/trf.14072 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

75. Matsumoto J: studi clinici sul dimetilsolfossido in pazienti con artrite reumatoide in Giappone. *Ann NY Acad Sci.* 1967; 141 ( 1 ):560–8. 10.1111/j.1749-6632.1967.tb34925.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

76. Melikhova NI, Murav'ev IuV, Sigidin IaA, et al. : [Efficacia del trattamento dell'artrite reumatoide giovanile con gel di dimetilsolfossido]. *Pediatria.* 1986; ( 6 ):53–4. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

77. Holbro A, Graf L, Topalidou M, et al. : I prodotti di cellule staminali crioconservate contenenti dimetilsolfossido portano all'attivazione del sistema di coagulazione senza alcun impatto sull'attecchimento. *Trasfusione.* 2014; 54 ( 6 ): 1508–14. 10.1111/trf.12511 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

78. Williams HJ, Furst DE, Dahl SL, et al. : Studio multicentrico controllato in doppio cieco che confronta il dimetilsolfossido topico e la soluzione salina normale per il trattamento delle ulcere della mano in pazienti con sclerosi sistemica. *Artrite Reum.* 1985; 28 ( 3 ):308–14. 10.1002/art.1780280311 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

79. Simpson JR: Idoxuridina nel trattamento dell'herpes zoster. *praticante.* 1975; 215 ( 1286 ): 226–9. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

80. Lv X, Li Y, Jiang C, et al. : L'incidenza del riflesso trigeminocardiaco nel trattamento endovascolare della fistola arterovenosa durale con onice. *Interv Neuroradiolo.* 2010; 16 ( 1 ):59–63. 10.1177/159101991001600107 [ Articolo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

81. Hoang BX, Tran DM, Tran HQ, et al. : Dimetilsolfossido e bicarbonato di sodio nel trattamento del dolore refrattario da cancro. *J Pain Palliat Care Farmacother.* 2011; 25 ( 1 ): 19–24. 10.3109/15360288.2010.536306 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

82. Bosso JA, Spruance SL, Wenerstrom G: Tolleranza e assorbimento percutaneo di arildone applicato localmente. *JClin Pharmacol.* 1985; 25 ( 2 ):95–9. 10.1002/j.1552-4604.1985.tb02808.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

83. Ozkaya-Bayazit E, Kavak A, Güngör H, et al. : Uso intermittente del dimetilsolfossido topico nell'amiloidosi maculare e papulare. *Int J Dermatol.* 1998; 37 ( 12 ):949–54. 10.1046/j.1365-4362.1998.00600.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

84. Vinnik CA, Jacob SW: Dimetilsolfossido (DMSO) per l'espansione del tessuto intraoperatorio umano a stadio singolo e il miglioramento circolatorio. *Chirurgia plastica estetica* 1991; 15 ( 4 ):327–37. 10.1007/BF02273881 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

85. Donmez A, Tombuloglu M, Gungor A, et al. : Effetti collaterali clinici durante l'infusione di cellule progenitrici nel sangue periferico. *Transfus Apher Sci.* 2007; 36 ( 1 ):95–101. 10.1016/j.transci.2006.05.019 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

86. Cordoba R, Arrieta R, Kerguelen A, et al. : Il verificarsi di eventi avversi durante l'infusione di cellule staminali autologhe del sangue periferico è correlato al numero di granulociti nel prodotto di leucoaferesi. *Trapianto di midollo osseo.* 2007; 40 ( 11 ):1063–7. 10.1038/sj.bmt.1705861 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

87. Alessandrino P, Bernasconi P, Caldera D, et al. : Eventi avversi che si verificano durante l'infusione di cellule progenitrici del midollo osseo o del sangue periferico: analisi di 126 casi. *Trapianto di midollo osseo.* 1999; 23 ( 6 ):533–7. 10.1038/sj.bmt.1701609 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

88. Binnick SA, Shore SS, Corman A, et al. : Fallimento del dimetilsolfossido nel trattamento della sclerodermia. *Dermatolo dell'arco.* 1977; 113 ( 10 ):1398–402. 10.1001/archderm.1977.01640100076013 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

89. Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD, et al. : Trattamento della distrofia simpatica riflessa acuta con DMSO 50% in crema grassa. *Acta anestesiolo Scand.* 1996; 40 ( 3 ):364–7. 10.1111/j.1399-6576.1996.tb04446.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

90. Galmés A, Besalduch J, Bargay J, et al. : crioconservazione di cellule progenitrici ematopoietiche con dimetilsolfossido al 5% a -80 gradi C senza congelamento a velocità controllata. *Trasfusione.* 1996; 36 ( 9 ):794–7. 10.1046/j.1537-2995.1996.36996420755.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

91. Amiridze N, Darwish R: Instabilità emodinamica durante il trattamento della fistola arterovenosa durale intracranica e della fistola cavernosa carotidea con Onyx: risultati preliminari e considerazioni sull'anestesia. *J Neurointerv Surg.* 2009; 1 ( 2 ): 146–50. 10.1136/jnis.2009.000042 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

92. Vinokurov VL, Zharinov GM, Val'kovich AA, et al. : [La prevenzione delle lesioni da radiazioni al retto e alla vescica nei pazienti con cancro cervicale]. *Vopr Onkol.* 1990; 36 ( 9 ): 1119–20. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

93. Percy EC, Carson JD: L'uso del DMSO nel gomito del tennista e nella tendinite della cuffia dei rotatori: uno studio in doppio cieco. *Esercitazione Sportiva Med.* 1981; 13 ( 4 ): 215–9. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

94. Weigel BJ, Blaney SM, Reid JM, et al. : Uno studio di fase I sulla 17-allaminogeldanamicina in pazienti pediatrici recidivanti/refrattari con tumori solidi: uno studio del Children's Oncology Group. *Clin Cancer Res.* 2007; 13 ( 6 ): 1789–93. 10.1158/1078-0432.CCR-06-2270 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

95. Dawber R: Idoxuridina nell'herpes zoster: ulteriore valutazione della terapia topica intermittente. *Fr Med J.* 1974; 2 ( 5918 ):526–7. 10.1136/bmj.2.5918.526 [ Articolo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

96. Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD, et al. : Il trattamento della sindrome da dolore regionale complesso di tipo I con scavenger di radicali liberi: uno studio randomizzato e controllato. *Dolore.* 2003; 102 ( 3 ): 297–307. 10.1016/S0304-3959(02)00414-1 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

97. Stav K, Beberashvili I, Lindner A, et al. : Predittori di risposta al cocktail di dimetilsolfossido intravescicale in pazienti con cistite interstiziale. *Urologia.* 2012; 80 ( 1 ):61–5. 10.1016/j.urology.2012.03.030 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

98. Duijvestein M, Vos AC, Roelofs H, et al. : Trattamento autologo con cellule stromali mesenchimali derivate dal midollo osseo per il morbo di Crohn refrattario del lume: risultati di uno studio di fase I. *Intestino.* 2010; 59 ( 12 ): 1662–9. 10.1136/gut.2010.215152 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

99. Marcacci G, Corazzelli G, Becchimanzi C, et al. : Encefalopatia associata a DMSO durante l'infusione di cellule staminali periferiche autologhe: un ruolo predisponente dell'esposizione precondizionante ad agenti che penetrano nel SNC? *Trapianto di midollo osseo.* Inghilterra, 2009; 44 ( 2 ): 133–5. 10.1038/bmt.2008.442 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

100. Rabinov JD, Yoo AJ, Ogilvy CS, et al. : ONYX contro n-BCA per l'embolizzazione delle fistole artero-venose durali craniche. *J Neurointerv Surg.* 2013; 5 ( 4 ): 306–10. 10.1136/neurintsurg-2011-010237 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

101. Milone G, Mercurio S, Strano A, et al. : Gli eventi avversi dopo le infusioni di cellule staminali ematopoietiche crioconservate dipendono dalle cellule non mononucleate nella sospensione infusa e dall'età del paziente. *Citoterapia.* 2007; 9 ( 4 ):348–55. 10.1080/14653240701326756 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

102. Horacek JM, Jebavy L, Jakl M, et al. : Cambiamenti cardiovascolari associati all'infusione di innesti di cellule ematopoietiche in pazienti oncoematologici -- impatto della crioconservazione con dimetilsolfossido. *Esp Oncol.* 2009; 31 ( 2 ): 121–2. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

103. Murav'ev IuV: [Trattamento della sinovite reumatoide mediante somministrazione intra-articolare di dimetilsolfossido e corticosteroidi]. *Ter Arkh.* 1986; 58 ( 7 ): 104–5. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

104. Akkok CA, Holte MR, Tangen JM, et al. : Attecchimento ematopoietico di cellule progenitrici autologhe del sangue periferico impoverite di dimetilsolfossido. *Trasfusione.* 2009; 49 ( 2 ):354–61. 10.1111/j.1537-2995.2008.01949.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

105. Rössberger J, Fall M, Peeker R: valutazione critica del trattamento con dimetilsolfossido per la cistite interstiziale: disagio, effetti collaterali e risultato del trattamento. *Scand J Urol Nephrol.* 2005; 39 ( 1 ):73–7. 10.1080/00365590410018738 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

106. Burton WJ, Gould PW, Hursthouse MW, et al. : Uno studio multicentrico di Zostrum (5% di idoxuridina in dimetilsolfossido) nell'herpes zoster. *NZ Med J.* 1981; 94 ( 696 ): 384–6. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

107. Lockie LM, Norcross BM: uno studio clinico sugli effetti del dimetilsolfossido in 103 pazienti con lesioni e infiammazioni muscoloscheletriche acute e croniche. *Ann NY Acad Sci.* 1967; 141 ( 1 ):599–602. 10.1111/j.1749-6632.1967.tb34929.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

108. Evstaf'ev VV: [L'uso di un unguento eparina in combinazione con dimexide nel trattamento della psoriasi]. *Dermatol Venerol di Vestn.* 1989; ( 9 ):71–2. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

109. Parsons JL, Shepard WL, Fosdick WM: DMSO un coadiuvante della terapia fisica nella spalla congelata cronica. *Ann NY Acad Sci.* 1967; 141 ( 1 ):569–71. 10.1111/j.1749-6632.1967.tb34926.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

110. Delaney C, Milano F, Cicconi L, et al. : Infusione di un prodotto cellulare progenitore del sangue cordonale espanso *ex vivo* non compatibile con HLA dopo chemioterapia intensiva per la leucemia mieloide acuta: uno studio di fase 1. *Lancetta Ematolo.* 2016; 3 ( 7 ):e330–9. 10.1016/S2352-3026(16)30023-0 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

111. Stewart BH: Dimetilsolfossido (DMSO) nel trattamento di fastidiosi disturbi genitourinari: una relazione preliminare. *Cleve Clin Q.* 1966; 33 ( 2 ):81–4. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

112. Olver IN, Aisner J, Hament A, et al. : Uno studio prospettico sul dimetilsolfossido topico per il trattamento dello stravaso di antracicline. *JClin Oncol.* 1988; 6 ( 11 ): 1732–5. 10.1200/JCO.1988.6.11.1732 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

113. Brown JH: Esperienza clinica con DMSO in condizioni muscoloscheletriche acute confrontando una serie non controllata con uno studio controllato in doppio cieco. *Ann NY Acad Sci.* 1967; 141 ( 1 ):496–505. 10.1111/j.1749-6632.1967.tb34918.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

114. Garcia CA: tossicologia oculare del dimetilsolfossido ed effetti sulla retinite pigmentosa. *Ann NY Acad Sci.* 1983; 411 :48–51. 10.1111/j.1749-6632.1983.tb47285.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

115. Kim DH, Jamal N, Saragozza R, et al. : Risultati simili dei trapianti di cellule staminali periferiche allogeniche crioconservate (PBSCT) rispetto agli allotrapianti freschi. *Biol trapianto di midollo sanguigno.* 2007; 13 ( 10 ):1233–43. 10.1016/j.bbmt.2007.07.003 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

116. Salim AS: Ruolo degli scavenger di radicali liberi derivati dall'ossigeno nel trattamento del dolore ricorrente prodotto dalla pancreatite cronica. Un nuovo approccio. *Arch Surg.* 1991; 126 ( 9 ):1109–14. 10.1001/archsurg.1991.01410330067010 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

117. Martino M, Morabito F, Messina G, et al. : Le infusioni frazionate di cellule staminali crioconservate possono prevenire le complicanze cardiache maggiori indotte da DMSO nei trapiantati. *Ematologico.* 1996; 81 ( 1 ):59–61. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

118. Eisenberg S, Wickline M, Linenberger M, et al. : Prevenzione della nausea e del vomito correlati al dimetilsolfossido mediante somministrazione profilattica di ondansetron in pazienti che ricevono cellule staminali del sangue periferico crioconservate autologhe. *Oncol Infermieri Forum.* 2013; 40 ( 3 ): 285–92. 10.1188/13.ONF.285-292 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

119. Gonella S, Berchialla P, Bruno B, et al. : I lecca-lecca all'arancia sono efficaci nel prevenire la nausea e il vomito legati al dimetilsolfossido? Uno studio multicentrico randomizzato. *Sostieni la cura del cancro.* 2014; 22 ( 9 ):2417–24. 10.1007/s00520-014-2227-y [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

120. Kessinger A, Schmit-Pokorny K, Smith D, et al. : Crioconservazione e infusione di cellule staminali autologhe del sangue periferico. *Trapianto di midollo osseo.* 1990; 5 Suppl 1 :25–7. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

121. Foïs E, Desmartin M, Benhamida S, et al. : Recupero, vitalità e tossicità clinica di cellule progenitrici ematopoietiche scongelate e lavate: analisi di 952 trapianti di cellule staminali autologhe di sangue periferico. *Trapianto di midollo osseo.* 2007; 40 ( 9 ):831–5. 10.1038/sj.bmt.1705830 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

122. Calmels B, Lemarié C, Esterni B, et al. : L'occorrenza e la gravità degli eventi avversi dopo l'infusione di cellule progenitrici ematopoietiche autologhe sono correlate alla quantità di granulociti nel prodotto di aferesi. *Trasfusione.* 2007; 47 ( 7 ):1268–75. 10.1111/j.1537-2995.2007.01267.x [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

123. Keung YK, Lau S, Elkayam U, et al. : aritmia cardiaca dopo infusione di cellule staminali crioconservate. *Trapianto di midollo osseo.* 1994; 14 ( 3 ):363–7. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

## Risposta del revisore per la versione 2

Curly Morris , Arbitro [1]

[1] Centro per la ricerca sul cancro e la biologia cellulare (CCRCB), Queen's University Belfast, Belfast, Regno Unito

**Interessi in competizione:** non sono stati divulgati interessi in competizione.

Data di revisione: 20 agosto 2019. Stato: approvato. doi: 10.5256/f1000research.22126.r52126

Copyright : © 2019 Morris C

Questo è un rapporto di revisione tra pari ad accesso aperto distribuito secondo i termini della licenza di attribuzione Creative Commons, che consente l'uso, la distribuzione e la riproduzione illimitati con qualsiasi mezzo, a condizione che l'opera originale sia adeguatamente citata.

---

Il manoscritto è ora adatto per l'indicizzazione.

Confermo di aver letto questa richiesta e credo di avere un livello di competenza appropriato per confermare che è di uno standard scientifico accettabile.

## Risposta del revisore per la versione 2

Igho J. Onakpoya , arbitro [1]

[1] Centro per la medicina basata sull'evidenza, Dipartimento di scienze della salute delle cure primarie, Università di Oxford, Oxford, Regno Unito

**Interessi in competizione:** non sono stati divulgati interessi in competizione.

Data di revisione: 13 agosto 2019. Stato: approvato. doi: 10.5256/f1000research.22126.r52125

Copyright : © 2019 Onakpoya IJ

Questo è un rapporto di revisione tra pari ad accesso aperto distribuito secondo i termini della licenza di attribuzione Creative Commons, che consente l'uso, la distribuzione e la riproduzione illimitati con qualsiasi mezzo, a condizione che l'opera originale sia adeguatamente citata.

---

Gli autori hanno adeguatamente affrontato le mie preoccupazioni.

Confermo di aver letto questa richiesta e credo di avere un livello di competenza appropriato per confermare che è di uno standard scientifico accettabile.

## Risposta del revisore per la versione 1

Igho J. Onakpoya , arbitro [1]

[1] Centro per la medicina basata sull'evidenza, Dipartimento di scienze della salute delle cure primarie, Università di Oxford, Oxford, Regno Unito

**Interessi in competizione:** non sono stati divulgati interessi in competizione.

Data di revisione: 21 marzo 2019. Stato: approvato con prenotazione. doi: 10.5256/f1000research.18188.r45643

Copyright : © 2019 Onakpoya IJ

Questo è un rapporto di revisione tra pari ad accesso aperto distribuito secondo i termini della licenza di attribuzione Creative Commons, che consente l'uso, la distribuzione e la riproduzione illimitati con qualsiasi mezzo, a condizione che l'opera originale sia adeguatamente citata.

---

Gli autori hanno condotto una revisione sistematica per valutare le segnalazioni di reazioni avverse attribuite al DMSO. L'argomento è interessante e gli autori hanno condotto le loro ricerche in modo ragionevole. Tuttavia, ci sono diversi difetti in questo manoscritto che devono essere risolti:

**introduzione**

- Il termine "possibili reazioni avverse" non è corretto. Le reazioni avverse sospette sono più ragionevoli

**Metodi**

- Se gli articoli russi sono stati esaminati da un solo autore, come sono state risolte le discrepanze in questi casi? Specificare quali autori hanno estratto i dati e se ciò è stato eseguito in modo indipendente.

**Risultati**

- Il termine "probabilmente dovuto" non è corretto. Ci sono 4 livelli nella descrizione delle associazioni tra farmaci e sospette reazioni avverse. Gli autori dovrebbero rivedere la loro terminologia.
- Lei afferma “in alcuni studi i pazienti hanno interrotto le cure per alitosi”; tuttavia, hai fornito riferimenti per 5 studi: il rapporto può essere più preciso.

**Discussione**

- In che modo "includere gli studi russi" rafforza la revisione? Che dire di molte altre lingue che sono state omesse?
- Affermi che sembra esserci una relazione dose-risposta e hai tratto conclusioni simili. Tuttavia, in nessun momento dei risultati riporti dati a sostegno di questa affermazione. Affermi che gli studi hanno riportato associazioni tra dose e insorgenza di reazioni avverse, ma non hanno riportato le dosi in questione.
- Si prega di enumerare i limiti della recensione.

Confermo di aver letto questa richiesta e credo di avere un livello di competenza appropriato per confermare che è di uno standard scientifico accettabile, tuttavia ho riserve significative, come indicato sopra.

## Risposta del revisore per la versione 1

Curly Morris , Arbitro [1]

[1] Centro per la ricerca sul cancro e la biologia cellulare (CCRCB), Queen's University Belfast, Belfast, Regno Unito

**Interessi in competizione:** non sono stati divulgati interessi in competizione.

Data di revisione: 5 febbraio 2019. Stato: approvato con prenotazione. doi: 10.5256/f1000research.18188.r40223

Copyright : © 2019 Morris C

Questo è un rapporto di revisione tra pari ad accesso aperto distribuito secondo i termini della licenza di attribuzione Creative Commons, che consente l'uso, la distribuzione e la riproduzione illimitati con qualsiasi mezzo, a condizione che l'opera originale sia adeguatamente citata.

---

Con oltre 20.000 pazienti che ricevono trapianti autologhi a base di DMSO ogni anno nella sola Europa, questa è una revisione tempestiva degli effetti tossici di questo prezioso agente. È stato eseguito in modo appropriato e accademico e apporta un valore aggiunto includendo la letteratura russa non facilmente accessibile al lettore medio di lingua inglese.

Tuttavia ci sono modi in cui la recensione potrebbe essere migliorata e dare un valore aggiunto al lettore.

Non è facile accertare il numero di pazienti che ricevono DMSO per via endovenosa e quelli che lo ricevono per altre vie. Un piccolo tavolo potrebbe chiarirlo.

Le tabelle degli effetti collaterali o come numero di pazienti o numero di trattamenti. Se non possono essere presentati come un insieme combinato di dati, sarebbe utile una spiegazione delle due tabelle separate.

Sembra che non ci sia stato alcun tentativo di quantificare la dose di DMSO che i pazienti hanno ricevuto o di caratterizzare la gravità delle reazioni e metterle in relazione. Inoltre, il DMSO è solitamente un veicolo per facilitare la somministrazione al paziente di qualche altro trattamento, ad esempio un trapianto di cellule staminali o un farmaco, quindi le ragioni per l'uso del DMSO non sono chiare. Ciò significa anche che ci sono effetti collaterali del farmaco o del trattamento facilitato dal DMSO; è possibile separare questi effetti in qualche modo? Gli autori dei numerosi articoli selezionati per l'analisi raccomandano un limite massimo alla quantità di DMSO somministrata o hanno una strategia per ridurre al minimo la dose?

Nel paragrafo finale gli autori suggeriscono che "le reazioni dovute al DMSO sono spesso lievi e transitorie". Nel loro paragrafo precedente ammettono che il caso riporta gli effetti collaterali meno comuni e più gravi che non soddisfacevano i criteri di ammissibilità di questa revisione. Tuttavia già nel 2005 era possibile identificare gravi effetti collaterali in un numero apprezzabile di casi (Windrum *et al.* , 2005 [1] ). Inoltre, sebbene non separino i fattori responsabili, gli autori di riferimento 7 registrano un profilo SAE (Gradi 3, 4 e 5) superiore al 3%. Gli autori dovrebbero forse essere un po' più cauti in questo paragrafo, in particolare perché raccomandano l'uso di DMSO in piccole dosi (non specificate).

Confermo di aver letto questa richiesta e credo di avere un livello di competenza appropriato per confermare che è di uno standard scientifico accettabile, tuttavia ho riserve significative, come indicato sopra.

## Riferimenti

1. : Variazione nell'uso di dimetilsolfossido nel trapianto di cellule staminali: un'indagine sui centri EBMT. *Trapianto di midollo osseo* .2005; 36 ( 7 ) : 10.1038/sj.bmt.1705100 601-3 10.1038/sj.bmt.1705100 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]